

Relación entre Periodontitis y Enfermedad Cardiovascular

Relationship between Periodontitis and Cardiovascular Disease

Contreras A¹, Ramírez J²

RESUMEN

Las enfermedades periodontales son patologías crónicas de alta prevalencia en la población afectando principalmente a los adultos mayores de 40 años, sin embargo si tenemos en cuenta las gingivitis, la prevalencia de ambas patologías asciende al 80%. Múltiples estudios sugieren un incremento en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares (ECV) en sujetos con periodontitis. Recientes hallazgos permiten proponer que las periodontitis no tratada y quizá las gingivitis crónicas, puedan generar efectos sistémicos y de esta forma promover la aterogénesis por dos vías principales:

1. Vía directa: a través de un efecto directo, representado por bacterias periodontopáticas que invaden las células endoteliales y estimulan la producción de mediadores pro-inflamatorios que favorecen el desarrollo de aterosclerosis.

2. La segunda vía plausible o vía indirecta se genera por el aumento de citoquinas proinflamatorias que estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio (e-selectina, ICAM-1 y VCAM) favoreciendo la migración de leucocitos a las lesiones ateromatosas.

Existe plausibilidad biológica de que por alguna de las vías o su combinación, se asocie la periodontitis con las enfermedades cardiovasculares. El tratamiento periodontal exitoso reduce los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda. Adicionalmente, se ha descrito una mejoría de la función endotelial posterior al tratamiento periodontal en sujetos con periodontitis severa.

La enfermedad periodontal por su alta prevalencia ha recibido una creciente atención por ser un posible factor de riesgo modificable en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Sin embargo, se requieren más estudios de observación que confirmen el vínculo entre periodontitis y aterosclerosis, así como ensayos clínicos controlados que permitan establecer si, el tratamiento periodontal reduce el riesgo cardiovascular.

Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 2(2); 91-97, 2009.

Palabras clave: Periodontitis, enfermedad cardiovascular, riesgo, evidencia epidemiológica, plausibilidad biológica.

ABSTRACT

Periodontitis is mostly a chronic pathology that affects adults over 40 years old in all populations. However, if gingivitis is added to periodontitis then the prevalence may be increased to affect almost 80% of the people. Several studies suggest a possible link between periodontitis and cardiovascular disease (CVD). Recent epidemiological and experimental evidence lead to think that untreated periodontitis and gingivitis produce some effects on the General Health and promote the atherogenesis by at least two ways:

1. Direct damage: thorough a direct effect caused by invasion of periodontal pathogens of endothelial cells that are stimulated to produce pro-inflammatory cytokines that favour atherogenesis.

2. Secondary damage: It is generated by the increase of pro-inflammatory cytokines that increase the expression of adhesion molecules on endothelial cells like e-selectine, ICAM-1 and VCAM, and favours the migration of leukocytes into the atheroma lesions.

Its possible that periodontitis may be linked to CVD by diverse mechanisms. Successful periodontal treatment could reduce plasmatic levels of proinflammatory cytokines and acute phase proteins. In addition, there is evidence that Periodontal treatment could improve endothelial function among people affected by severe periodontitis.

Periodontitis is a prevalent disease that has claimed recent Public Health interest because It is a modifiable factor to prevent/reduce cardiovascular disease. However, more and better epidemiological evidence needs to be produced to confirm the possible link between periodontitis and cardiovascular disease. Clinical controlled trials are necessary to determine the positive effect of periodontal intervention by lowering the risk of Cardiovascular disease.

Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 2(2); 91-97, 2009.

Key words: Periodontitis, cardiovascular disease, epidemiological studies, biological plausibility.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) generan un tercio de las muertes en el mundo, su consecuencia sobre la calidad de vida de los enfermos es elevada y además el tratamiento de los eventos y las secuelas son muy costosas para los servicios de salud⁽¹⁾. La aterosclerosis o endurecimiento de las arterias es un componente principal de la ECV y afecta a una de cada cuatro personas⁽²⁾. En la aterosclerosis, las arterias se obstruyen o disminuyen su calibre impidiendo el flujo normal de la sangre por la formación de lesiones fibrosas o ateromas.

Las complicaciones y eventos finales asociados con la aterosclerosis incluyen la trombosis coronaria, el infarto agudo del miocardio (IM), la enfermedad vascular periférica (EVP) y el accidente cerebrovascular. En aterosclerosis, los factores de riesgo mayormente asociados son: hipertensión crónica no tratada, diabetes, obesidad, dislipidemias y antecedentes familiares⁽³⁾. Sin embargo, hasta en la mitad de los afectados no se logran identificar los mencionados factores de riesgo⁽⁴⁾.

A pesar de los notables avances para reducir el riesgo cardiovascular, los porcentajes de mortalidad por ECV han permanecido constantes durante la última década⁽²⁾. Se acepta en la actualidad que la inflamación desempeña un papel clave en la patogénesis de la aterosclerosis⁽⁵⁾. Múltiples estudios de casos-controles y de cohorte han

1. DDS., MSc., PhD. Profesor Titular, Escuela de Odontología, Vicedecano de Investigaciones, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Colombia.

2. MD., MSc. Director del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Colombia.

Profesor Asistente, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Colombia.

descrito una asociación entre altos niveles de reactantes de fase aguda como la Proteína C-reactiva (hs-PCR) y el fibrinógeno con el desarrollo de eventos cardiovasculares⁽⁶⁻⁸⁾. La inflamación induce la expresión en el endotelio de moléculas de adhesión como ICAM-1 y E-Selectina que favorecen la diapédesis de leucocitos y la progresión hacia placas ateromatosas inestables, las cuales pueden complicarse con la ruptura, trombosis e infarto del tejido⁽⁹⁾.

Algunos agentes infecciosos han sido identificados en los vasos sanguíneos adyacentes a la placa ateromatosa como citomegalovirus (HCMV), herpes simples virus (HSV-1 y 2), y bacterias como *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*⁽⁹⁾. Mas recientemente, se ha identificado DNA bacteriano de múltiples microorganismos periodontopáticos⁽¹⁰⁾ incluso se ha logrado demostrar la presencia de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* viables en placa ateromatosa⁽¹¹⁾.

Nuestro grupo de investigación en medicina periodontal ha sido pionero en proponer una asociación entre los herpesvirus y las periodontitis, siendo HCMV quizá el virus más asociado con la progresión de la enfermedad periodontal⁽¹²⁻¹⁴⁾. Este virus ubicuo pudiera estar en la lesión periodontal y en los vasos sanguíneos de los pacientes con periodontitis induciendo también los ateromas⁽¹⁵⁾. Esto indicaría que vía viremia o bacteremia, la infección periodontal puede diseminarse por los vasos sanguíneos y generar inflamación vascular, predisponiendo al individuo a la formación de ateromas. Esta hipótesis necesita ser demostrada con estudios experimentales en animales y en estudios longitudinales con seres humanos.

Estudios *in Vitro* con células endoteliales y experimentación con animales de laboratorio han demostrado la capacidad invasiva de algunos organismos periodontopáticos, como también, los factores de virulencia con potencial aterogénico⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Adicionalmente, la respuesta inmune que se genera ante la agresión de estas toxas puede contribuir a la patogénesis de la aterosclerosis por el incremento de mediadores inmuno-inflamatorios y la activación de las metaloproteinasas en el tejido conectivo⁽¹⁹⁾.

La periodontitis y la ECV tienen en común varios factores de riesgo como son: hipertensión no controlada, obesidad, sobrepeso, sedentarismo, bajo nivel socioeconómico, estrés emocional, diabetes, antecedentes familiares y hábito de fumar⁽²⁰⁾. Existen múltiples estudios de casos-controles, cohorte y revisiones sistemáticas que asocian a la enfermedad periodontal con un aumento en el riesgo cardiovascular. A continuación se presenta la evidencia de los estudios que asocian a la periodontitis con un aumento en el riesgo de ECV.

ESTUDIOS QUE ASOCIAN A LA PERIODONTITIS CON RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios de observación: estudios trasversales, casos-controles y cohorte.

El primer estudio en reportar la asociación entre periodontitis y ECV fue realizado por Mattila y cols, en Finlandia 1989, que concluyó que en los sujetos con infarto del miocardio (casos) comparados con sujetos sanos (controles) presentaban una deficiente salud bucal (índice dental). Esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo para infarto como la edad, los niveles totales de colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), niveles de triglicéridos, péptido C, diabetes, hipertensión, el índice de masa corporal y el hábito de fumar⁽²¹⁾.

Más recientemente, Arbes y col evaluaron información sobre una muestra representativa de la Tercera Encuesta Nacional sobre la Salud y la Nutrición (NHANES III). Determinaron que en los casos con pérdida de inserción clínica periodontal y periodontitis, el riesgo de presentar un infarto del miocardio fue de 3.8 (95% CI 1.5-9.7) comparado con grupo control o periodontalmente sano⁽²²⁾. Un estudio de cohorte de DeStefano y col⁽²³⁾, involucró 9,760 adultos norteamericanos con seguimiento durante 14 años y determinó que los individuos con signos clínicos preexistentes de periodontitis estaban un 25% más expuestos a desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria (ECC), comparados con aquellos que presentaban una enfermedad periodontal mínima, después de ajustar por otros factores de riesgo. En dicho estudio, los hombres menores de 50 años con periodontitis estaban un 72% más expuestos a desarrollar la ECC, comparados con aquellos con buena salud periodontal.

Beck y colaboradores evaluaron el estado periodontal de 1,147

hombres comprendidos entre los 21-80 años, inscritos en el Estudio Normativo de la Edad y libres de ECC al inicio del estudio⁽²⁴⁾. Las razones de desigualdad fueron de 1.5 (95% CI 1.0-2.1) para pérdida ósea periodontal y ECC total, 1.9 (95% CI 1.1-3.4) para ECC fatal y 2.8 (95% CI 1.5-5.5) para accidente cerebrovascular. Cuando se evaluó, la incidencia acumulada de enfermedad cardíaca coronaria o los eventos coronarios contra el promedio de la pérdida de hueso alveolar al inicio del estudio, se describió una relación lineal, que indicaba que al aumentar la severidad de la periodontitis existía una mayor probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular.

Posteriormente, Beck y colaboradores analizaron información periodontal una población de 6.017 sujetos (rango edad 52-75 años) que participaron en el estudio de Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC)⁽²⁵⁾. En este estudio, exploraron el efecto de la enfermedad clínica cardiovascular (IM o procedimiento de revascularización) y aterosclerosis subclínica definida por el aumento del grosor íntima-media (IMT) de la carótida determinado por ultrasonido. Los individuos con pérdida avanzada de inserción (> 10% de sitios con pérdida de inserción > 3mm) y elevada pérdida de piezas dentales presentaron un porcentaje más elevado de ECC, comparados con individuos que presentaban poca pérdida de inserción y menor número de dientes perdidos (OR=1.5, 95% CI 1.1 - 2.0 y OR =1.8, CI 1.4 - 2.4, respectivamente). En una regresión logística adicional, se encontró una asociación significativa entre periodontitis severa y el engrosamiento de las arterias carótidas después de ajustar por las variables edad, género, diabetes, lípidos, hipertensión, y hábito de fumar. Las razones de desigualdad u OR para la periodontitis severa (30% o más de sitios con > 3mm de pérdida de inserción clínica) y para aterosclerosis subclínica de la carótida fue de 1.31 (95% CI 1.03 - 1.66), respectivamente.

Después de los anteriores hallazgos, los investigadores del grupo ARIC cuantificaron niveles de anticuerpos séricos tipo IgG específicos para 17 microorganismos periodontales utilizando una técnica de checkerboard immunoblotting⁽²⁶⁾. Al analizar el diámetro promedio de la carótida (>1mm) como resultado y los niveles de anticuerpos en el suero dentro de la población de ARIC, los investigadores observaron que la presencia de anticuerpos contra *Campylobacter rectus* aumentaba al doble el riesgo de aterosclerosis clínica (OR=2.3, 95% CI 1.83 - 2.84). Adicionalmente, los individuos con niveles de anticuerpos elevados contra ambos microorganismos: *C. rectus* y *Micromonas micros* tuvieron casi el doble de prevalencia de aterosclerosis en la carótida, comparados con aquellos que tenían niveles elevados de anticuerpos contra *C. rectus* solamente (8.3% contra 16.3%). En conclusión este estudio demostró que marcadores clínicos de periodontitis se asocian con enfermedad cardiovascular y aterosclerosis subclínica en la población ARIC. La exposición a patógenos periodontales específicos, incrementan significativamente el riesgo de presentar aterosclerosis en fumadores y no fumadores.

Otros estudios poblacionales recientes respaldan aún más la asociación de la enfermedad periodontal y la ECV. Hung y colaboradores evaluaron informes auto-reportados sobre resultados del progreso de las enfermedades periodontales y ECV⁽²⁷⁾. El estudio incluyó a 41.407 hombres con seguimiento durante 12 años y a 58.974 mujeres con seguimiento durante 6 años. Después de controlar por importantes factores de riesgo cardiovascular, los hombres con un menor número de dientes (< 10 dientes) tuvieron un riesgo mayor de presentar ECV (OR= 1.4, 95% CI 1.1-1.7) comparado con sujetos con un mayor número de dientes (>25). Las mujeres que reportaron el mismo grado de pérdida de dientes, el riesgo relativo de ECV fue de 1.64 (95% CI 1.3-2.1) comparado con las mujeres que tenían por lo menos 25 dientes. Los riesgos relativos de eventos fatales de ECC se incrementó a 1.8 (95% CI 1.3-2.4) para los hombres y a 1.7 (95% CI 1.1-2.5) para las mujeres con la pérdida de dientes, respectivamente.

Hung y colaboradores también evaluaron la asociación entre enfermedad periodontal auto-informada y la elevación en el suero de los biomarcadores de la ECC en una muestra representativa de un total de un subgrupo de participantes de HPFS (n=468 hombres)⁽²⁸⁾. Los biomarcadores del suero incluyeron proteína C-reactiva (hs-PCR), fibrinógeno, factor VIII, activador tisular del plasminógeno (t-PA), colesterol de lipoproteína (LDL) de baja densidad, factor Von Willenbrand y receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral. En los modelos de regresión multivariados controlando la edad, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la actividad física, el consumo de aspirina, periodontitis

se asocio elevados niveles de hs-PCR (30% más alto entre los casos periodontales comparado con sanos), y colesterol LDL (11% más alto). Estos análisis revelan asociaciones significativas entre las medidas de enfermedad periodontal informadas por las mismas personas y biomarcadores séricos de disfunción endotelial y aterosclerosis.

Otro estudio realizado con población de los EEUU, llamado Estudio Epidemiológico de Enfermedades Vasculares e Infecciones Bucales (INVEST), fue diseñado para evaluar la asociación entre la aterosclerosis y los resultados periodontales. Desvarieux y colaboradores informaron que para un grupo de 203 sujetos libres de apoplejías (edades 54-94) el IMT fue significativamente mayor entre los sujetos dentados con pérdida avanzada de hueso periodontal (>50% medido radiográficamente) comparado con aquellos con menor pérdida de hueso (<50%)⁽²⁹⁾. Los investigadores recolectaron la placa subgingival de 1,056 sujetos y probaron la presencia de 11 bacterias periodontales conocidas usando técnicas de ADN⁽³⁰⁾. Los investigadores encontraron que la carga bacteriana peri-odontal estaba directamente relacionada al IMT de la carótida luego de ajustar los factores de riesgo para la ECV. Mientras que los valores medios de IMT fueron similares para las bacterias del complejo naranja y las asociadas con la salud periodontal. Los valores IMT se elevaron en los pacientes con colonización por organismos altamente patógenos como son: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythensis*. Los resultados del estudio INVEST evidencian una asociación directa entre la presencia de organismos periodontopáticos y la aterosclerosis subclínica.

La asociación consistente entre resultados periodontales y cardiovasculares han sido demostradas para las poblaciones de Europa y Asia. Para 131 adultos suecos, los valores IMT carótidas fueron significativamente mayores en sujetos con evidencia clínica y/o radiográfica de enfermedad periodontal comparados con los controles periodontales sanos⁽³¹⁾. Los análisis múltiples de regresión logística identificaron la enfermedad periodontal como uno de los principales predictores independientes de aterosclerosis carótida con un proporción de probabilidades de 4.6 (95% CI 1.6-13.1). Pussinen y colaboradores evaluaron las respuestas mediadas por anticuerpos para *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* entre 6,950 finlandeses para quienes los resultados de las ECV estuvieron disponibles por 13 años (Encuesta de Salud Clínica Móvil)⁽³²⁾. Comparados con los sujetos que fueron seronegativos para esto patógenos, los sujetos seropositivos tuvieron una proporción de probabilidades de 2.6 (95% CI 1.0-7.0) para un accidente cerebrovascular secundario. En un segundo informe sobre 1,023 varones (Estudio Kuopio de la Enfermedad Isquémica del Corazón), Pussinen y compañeros observaron que los casos de muertes por IM o ECC eran más seropositivos para *A. actinomycetemcomitans* que aquellos controles que permanecían saludables (15.5% versus 10.2%)⁽³³⁾. En el tercil más alto de anticuerpos contra *A. actinomycetemcomitans*, el riesgo relativo para muerte por IM o ECC era de 2.0 (95% CI 1.2-3.3) comparados con el tercil más bajo. Para las respuestas por medio de anticuerpos contra *P. gingivalis*, el riesgo relativo fue de 2.1 (95% CI 1.3-3.4).

Abnet y colaboradores publicaron recientemente los hallazgos de un estudio de cohorte de 29,584 chinos adultos rurales sanos monitoreados por pérdidas dentales y ECV por 15 años o menos⁽³⁴⁾. Los individuos con más de la mediana de pérdidas dentales específicas para su edad demostraron un aumento significativo en el riesgo de muerte por IM (Proporción de probabilidades =1.3, 95% CI 1.2-1.4) y apoplejía (PP=1.1, 95% CI 1.0-1.2). Estos riesgos elevados estuvieron presentes en hombres y mujeres sin tener en cuenta el hábito de fumar.

Limitaciones de los estudios epidemiológicos que han buscado relacionar a la periodontitis con riesgo cardiovascular.

Los hallazgos de los estudios de observación indican asociaciones consistentes entre enfermedad periodontal y ECV. Sin embargo, existe heterogeneidad en los resultados de los estudios de observación que han buscado una asociación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular. Hay varios factores que se deben tener en cuenta para el diseño de nuevas investigaciones y la interpretación de los resultados de estudios ya publicados:

1. Los métodos empleados para evaluar la enfermedad periodontal y su clasificación de severidad ha presentado constantes cambios en las últimas tres décadas desde que fue publicado en 1989 el primer estudio de asociación realizado por Mattila. Por lo tanto, los estudios de asociación

entre la infección periodontal con la enfermedad cardiovascular han usado diferentes definiciones para clasificar la presencia y la severidad de periodontitis, incluyendo enfermedad periodontal autoreportada por los participantes. Lo anterior ocasiona heterogeneidad en los resultados de los estudios y dificulta el análisis de la evidencia global por medio de meta-análisis.

2. Hasta la fecha no existe un criterio uniforme para definir la presencia, severidad y extensión de la enfermedad periodontal. Una muestra de lo anterior fue el estudio realizado por Agueda y cols. en una cohorte de 1296 mujeres embarazadas encontrando una asociación débil entre periodontitis con parto pretermino y bajo peso al nacer⁽³⁵⁾. Cuando los autores analizaron nuevamente los datos mediante la aplicación de 14 definiciones de enfermedad periodontal tomadas de diferentes estudios epidemiológicos, encontraron una asociación significativa con tan solo 6 definiciones de periodontitis, mientras que con las otras ocho definiciones no se encontró ninguna asociación⁽³⁶⁾. Hasta el momento no se ha evaluado como las diferentes definiciones de periodontitis pueden afectar los resultados de los estudios epidemiológicos de periodontitis y enfermedad cardiovascular.

3. Existen diferencias entre los desenlaces cardiovasculares evaluados en los estudios publicados. Adicionalmente, algunos estudios no realizan un ajuste adecuado para los múltiples factores de confusión (ej. tabaquismo) que existen entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular⁽³⁷⁻³⁹⁾.

4. Algunos estudios de cohorte de enfermedad periodontal tienen una duración muy corta de seguimiento, como es el caso del estudio de Ajwani y colaboradores con un seguimiento de 5 años, 40 estudios con una corta duración de seguimiento resultan inapropiados dado que la aterosclerosis toma muchos años para desarrollarse antes de que pueda manifestarse con un evento cardiovascular. Es necesario entonces que los estudios de cohorte para riesgo cardiovascular tengan un seguimiento de muchos años (10 años o incluso más tiempo) lo que ocasiona múltiples dificultades en los estudios que buscan una asociación entre periodontitis y eventos cardiovasculares, dado a que muchos sujetos reciben tratamiento durante el curso del estudio y no es éticamente viable un estudio de cohorte en el cual se recomiende al paciente que no se someta a tratamiento periodontal durante el seguimiento. Además, la progresión de la enfermedad hace necesaria la reevaluación permanente del estado periodontal durante la vinculación de los participantes al estudio, lo cual resulta difícil para los estudios de cohorte que incluyen un elevado número de pacientes para ser observados durante largos periodos de seguimiento.

Estudios de revisión sistemática y meta-análisis que asocian a la periodontitis con riesgo cardiovascular.

Scannapieco y colaboradores efectuaron una revisión sistemática de la evidencia observada que respalda una asociación entre la enfermedad periodontal y la ECV⁽³⁹⁾. En los 31 estudios identificados en seres humanos se encontró una elevada heterogeneidad de los resultados que impidió realizar un meta-análisis, pero se pudo concluir que "La enfermedad periodontal se asocia de manera moderada con la aterosclerosis, el infarto del miocardio y los eventos cardiovasculares". Un informe de consenso que lo acompaña, aprobado por la Academia Americana de Periodontología, recomienda: "Los Pacientes y proveedores de sistemas de atención en salud deben estar informados que la intervención periodontal puede prevenir el ataque o el progreso de las enfermedades inducidas por la aterosclerosis".

Meurman y colaboradores en otro estudio de revisión sistemática y meta-análisis reportaron un 20% de incremento en el riesgo de ECV entre los pacientes con enfermedad periodontal (95% CI 1.08-1.32) y un porcentaje de riesgo aún mayor para los accidentes cerebro-vasculares, variando del 2.85 (95% CI 1.78-4.56) a 1.74 (95% CI 1.08-2.81)⁽⁴¹⁾. Adicionalmente, Vettore y Khader et al, reportaron estimaciones de riesgo relativo de 1.19 (95% CI 1.08-1.32) y 1.15 (95% CI 1.06-1.25), respectivamente^(42,43).

El más reciente meta-análisis fue realizado recientemente por Mustapha y colaboradores⁽³⁸⁾. En este estudio, los autores seleccionaron únicamente los estudios en los cuales se hubiera calculado el grado de la exposición a bacterias periodontopáticas (calculado por la elevación de títulos de anticuerpos para periodontopáticos y/o valores altos de Proteína-C reactiva) y su asociación con eventos cardiovasculares. En este

estudio se encontró que la enfermedad periodontal acompañada con una elevación de marcadores para exposición bacteriana se asociaba con un incremento significativo del riesgo para enfermedad coronaria de 1.75 (95% CI 1.32-2.34) y un mayor Grosor Intima-Media (IMT) de 0.03 (95% CI 0.02-0.04).

De forma acumulada, estos meta-análisis respaldan un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en el riesgo de la CVD para los pacientes con enfermedad periodontal.

PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Debido a que las infecciones periodontales resultan en bacteremias y en toxemias leves en aquellos pacientes afectados, los efectos sistémicos de la periodontitis en la fisiopatología de la aterosclerosis es probable. Algunos mecanismos específicos han sido propuestos para explicar la asociación entre ECV e infección periodontal. Se incluyen: **(1) efecto bacteriano directo sobre las plaquetas;** **(2) respuestas autoinmunes entre bacterias periodontopáticas y células vasculares;** **(3) invasión de periodontopatógenos en las células endoteliales y macrófagos,** y **(4) efectos tipo endocrinos de mediadores proinflamatorios** (Figura 1).

1) Efecto bacteriano directo sobre plaquetas.

Las plaquetas juegan un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Las plaquetas facilitan la migración de leucocitos por medio de la unión al endotelio vascular debido la expresión en su membrana de CD40⁽⁴⁴⁾. Adicionalmente, la activación plaquetaria se relaciona de forma directa con el grado de trombosis posterior a la ruptura de la placa ateromatosa⁽⁴⁵⁾.

Varios estudios han sugerido mecanismos que vinculan a las bacterias periodontopáticas con un aumento de la agregación plaquetaria. Las proteasas específicas de arginina (Gingipainas-R) de la *P. gingivalis* producen la activación de los PAR-1 y PAR-4 (receptores activados de proteinasa tipo 1 y tipo 4) en la superficie de las plaquetas, causando agregación plaquetaria de forma similar a la trombina⁽⁴⁶⁾. Li y cols describieron un aumento significativo de la agregación plaquetaria inducida por *P. gingivalis* en estudios realizados con Plasma Rico en Plaquetas (PRP), encontrando en el análisis de microscopía electrónica la presencia de *P. gingivalis* en vacuolas fagocíticas dentro del citoplasma de las plaquetas⁽⁴⁷⁾. Recientemente, Nylander y colaboradores describieron un aumento de la sensibilidad plaquetaria a la adrenalina inducida por *P. gingivalis*⁽⁴⁸⁾, proponiendo a su vez un novedoso mecanismo fisiopatológico en la agregación plaquetaria mediado por un efecto sinérgico entre la infección periodontal y la activación del sistema nervioso autónomo simpático. Otras bacterias de la cavidad oral como el *Streptococcus san-*

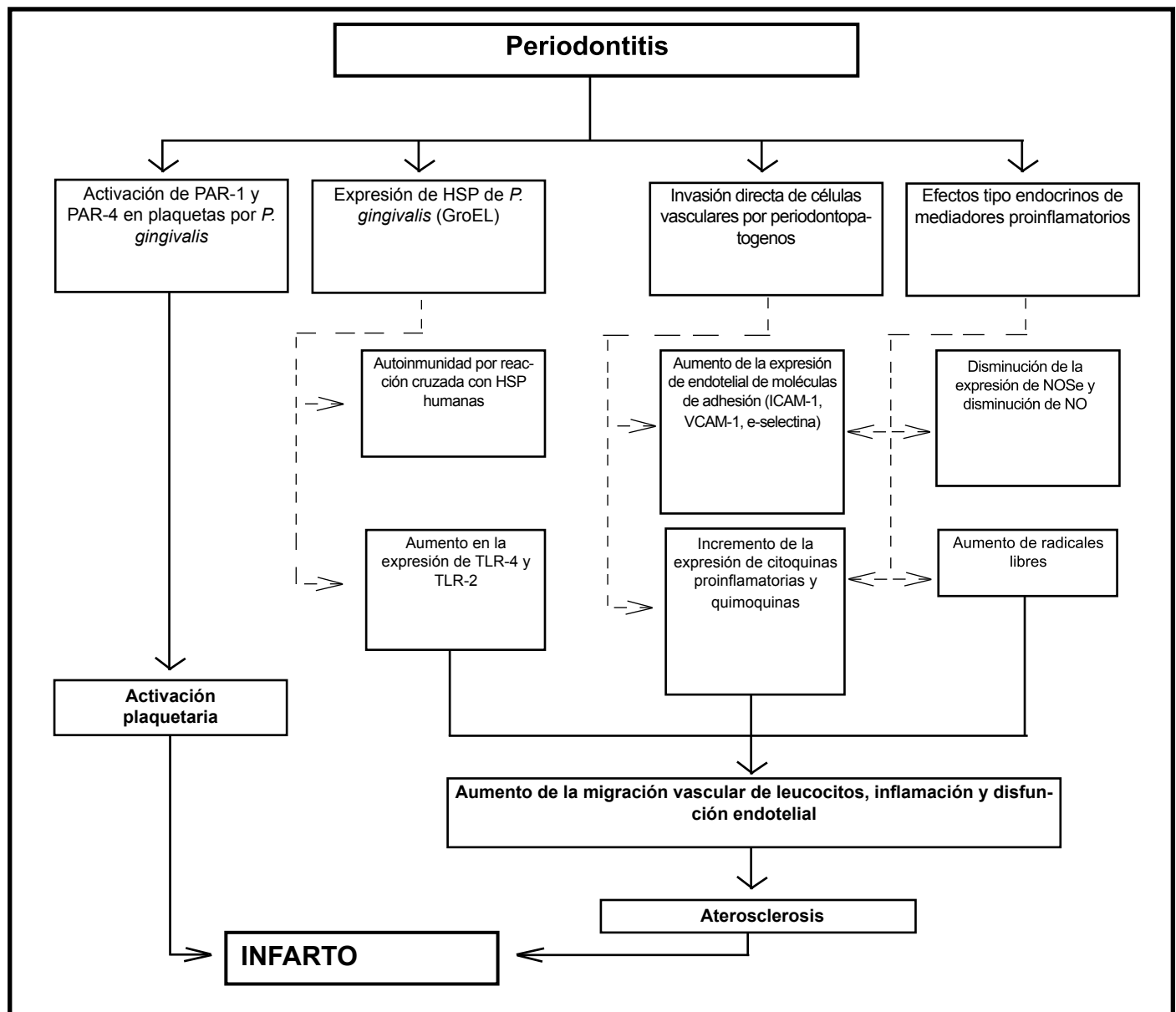


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que vinculan a la periodontitis con el desarrollo de aterosclerosis e infarto.

guis se han asociado con un aumento en la agregación plaquetaria. El *S. sanguis* expresa factores de virulencia llamados proteínas asociadas a la agregación plaquetaria (PAAP) tipo colágeno que inducen la agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*^(49,50).

Hasta hace poco la evidencia que relacionaba a la enfermedad periodontal con la activación plaquetaria provenía principalmente de estudios *in vitro* y modelos animales experimentales. Recientemente, Papanagiotou y colaboradores describieron un incremento en marcadores de activación plaquetaria como la P-selectina soluble y la conformación activa del receptor de glicoproteínas IIb-IIIa en sujetos con periodontitis en comparación con controles sanos, encontrándose mayor expresión de estos marcadores en sujetos con periodontitis severa⁽⁵¹⁾.

2) Respuestas autoinmunes entre bacterias periodontopáticas y células vasculares.

Las respuestas autoinmunes han sido propuestas como un mecanismo que puede vincular a la infección bacteriana con la progresión de aterosclerosis. Especial atención han recibido las Proteínas de Choque Térmico (HSP), las cuales deben su nombre a que su expresión se incrementa cuando las células son sometidas a ciertos estímulos como un aumento de la temperatura y estrés. Las HSP son expresadas tanto en eucariotas como en procariotas y presentan secuencias muy conservadas dentro la escala evolutiva⁽⁵²⁾. La HSP60 de la *P. gingivalis* (conocida como GroEL) tiene una alta similitud con la HSP60 humana. Se ha descrito la presencia de reacciones cruzadas entre anticuerpos específicos para GroEL con la HSP60 humana expresada en células endoteliales y se han aislado linfocitos T reactivos contra GroEL en sangre periférica de pacientes con aterosclerosis^(53,54). Estudios en cultivos celulares han encontrado la activación de TLR (Toll Like Receptors) tipos 2 y 4 posterior a la estimulación con GroEL de *P. gingivalis*⁽⁵⁵⁾. La activación de TLR expresados en macrófagos de la placa ateromatosa puede favorecer la presentación antigénica y la respuesta inmune asociada al desarrollo de aterosclerosis⁽⁵⁾.

3) Invasión de periodontopatogenos en las células endoteliales y macrófagos

En 1998 el grupo de Deshpande y colaboradores demostró que la *P. gingivalis* tiene la capacidad de invadir células endoteliales aórticas y cardíacas⁽¹⁷⁾. Un año más tarde, el grupo de Dorn y colaboradores confirmaron los anteriores hallazgos de Deshpande encontrando que *Eikenella corrodens*, *P. gingivalis* y *Prevotella intermedia* tenían la capacidad de invadir cultivos celulares primarios de arterias coronarias humanas, incluyendo células endoteliales y células del músculo liso vascular⁽¹⁸⁾. La publicación de Dorn coincidió en el mismo año con el hallazgo de *P. gingivalis* en muestras de endarterectomía de carótidas humanas con placas ateromatosas⁽⁵⁶⁾. Hasta la fecha, numerosos reportes en la literatura científica han confirmado el hallazgo de periodontopatogenos en placas ateromatosas y su capacidad para invadir células vasculares.

La invasión de periodontopatogenos a células vasculares se ha asociado con diferentes mecanismos que favorecen la formación y la ruptura de una placa ateromatosa. Estos incluyen un aumento en la expresión de moléculas de adhesión endoteliales como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y e-selectina⁽⁵⁷⁾, activación en la transcripción de genes para quimocinas (IL-8) y citoquinas proinflamatorias (IL-6)⁽⁵⁸⁾, e incremento en la expresión de TLR-4 en la superficie de células endoteliales⁽⁵⁹⁾. También han sido descritos otros mecanismos aterogénicos que no involucran la invasión a células endoteliales por periodontopatogenos, como es la inducción de la formación de células espumosas por *P. gingivalis*^(60,61).

Finalmente, algunos modelos animales se han empleado para evaluar el efecto de la infección periodontal en el desarrollo de aterosclerosis. Jain y colaboradores encontraron un incremento en el área de placa ateromatosa aórtica en un modelo experimental de periodontitis en conejos con dieta alta en colesterol⁽⁶²⁾. Resultados similares en el desarrollo de placa ateromatosa también fueron descritos por Li y colaboradores por medio de la inoculación sistémica de *P. gingivalis* en ratones deficientes de Apolipoproteína-E⁽⁶³⁾.

4) Efectos tipo endocrinos de mediadores proinflamatorios.

La periodontitis produce una respuesta inflamatoria con incremento en la circulación sistémica de mediadores proinflamatorios como el TNF- α , el fibrinógeno y la Proteína C-Reactiva⁽²⁸⁾. Las citoquinas proinflamatorias ocasionan diversos efectos en células endoteliales que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Se ha descrito por ejemplo que el TNF- α y la IL-1 reducen la expresión de la enzima Oxido Nítrico Sintasa Endotelial (NOSe)⁽⁶⁴⁾, incrementan la producción de radicales libres como superóxido (O₂-)⁽⁶⁵⁾ y aumentan la expresión de moléculas de adhesión endoteliales como la e-selectina^(66,67). Los efectos endoteliales inducidos por las citoquinas proinflamatorias favorecen la migración vascular de monocitos y la progresión de la placa ateromatosa⁽⁵⁾.

En la última década se ha acumulado evidencia que vincula a la periodontitis con una alteración de la función endotelial. Existen numerosas pruebas clínicas y bioquímicas que permiten evaluar la función endotelial en humanos, de estas la más utilizada la prueba de Dilatación Mediada por Flujo descrita por Celermajer⁽⁶⁸⁾, la cual consiste en evaluar por medio de Ecografía Doppler el diámetro basal de la arterial braquial y su porcentaje de cambio en su diámetro tras una oclusión de 250-300 mmHg durante 5 minutos. El grupo de Amar y colaboradores en el 2003 fueron los primeros que describieron una alteración de la función endotelial por medio en un estudio de casos-controles apareado que comparó la Dilatación Mediada por Flujo de 26 sujetos con periodontitis severa en comparación con 29 personas periodontalmente sanas⁽⁶⁹⁾. Posterior a este primer estudio de casos-controles los esfuerzos de la comunidad científica se han enfocado en determinar el impacto del tratamiento periodontal en la mejoría de la disfunción endotelial.

EFFECTO DE LA INTERVENCION PERIODONTAL EN RELACION CON BIOMARCADORES PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La evidencia que demuestra los beneficios de la terapia periodontal en relación con la ECV, es limitada e indirecta. Principalmente, los estudios se han enfocado en evaluar el beneficio del tratamiento periodontal en biomarcadores de riesgo cardiovascular como la prueba de Dilatación Mediada por Flujo. Se debe resaltar que el largo periodo de seguimiento (5 años o más) que requiere un estudio para demostrar si una intervención reduce la incidencia de eventos cardiovasculares es una limitación para los estudios de intervención periodontal, dado que no es ético mantener en un estudio de larga duración a sujetos con periodontitis sin tratamiento.

D'Aiuto y colaboradores demostraron recientemente que los pacientes con periodontitis a quienes se les realizó un tratamiento de raspado y alisado radicular (SRP) presentaron reducciones significativas en los biomarcadores como la proteína C reactiva e interleucina-6 (IL-6) en el suero⁽⁷⁰⁾. Particularmente los pacientes que respondieron clínicamente a la terapia periodontal en términos de reducciones en las profundidades de bolsas fueron 4 veces más propensos a demostrar reducciones en los niveles séricos de proteína C-reactiva en relación a los pacientes que presentaron una respuesta clínica mas pobre. Elter y colegas también reportaron una reducción en estos marcadores séricos además de una mejoría en la Dilatación Mediada por Flujo en 22 pacientes con periodontitis tratados con una "desinfección bucal total" (SRP, cirugía periodontal a colgajo y extracción de dientes insalvables en un lapso de 2 semanas)⁽⁷¹⁾. De manera similar, Seinost y colaboradores probaron la función endotelial en 30 pacientes con periodontitis severa versus 31 personas periodontalmente sanas que sirvieron como controles⁽⁷²⁾. Al inicio (antes del tratamiento), la Dilatación Mediada por Flujo fue significativamente más baja en pacientes con periodontitis que en el grupo control. Los pacientes con periodontitis que presentaron respuestas favorables a la terapia periodontal no quirúrgica (SRP, antimicrobianos tópicos y pe-riales más pretratamiento mecánico) demostraron una mejoría paralela en la Dilatación Mediada por Flujo y en las concentraciones de proteína C-reactiva en el suero.

El estudio que hasta el momento aporta la mejor evidencia de los beneficios cardiovasculares de la terapia periodontal es el ensayo clínico controlado realizado por Tonetti y colaboradores⁽⁷³⁾. En este estudio aleatorizado se incluyeron 120 personas sistemáticamente sanas pero con diagnóstico de periodontitis severa, 59 de estos sujetos fueron sometidos a tratamiento periodontal comunitario (limpieza de biopelícula supragingival por medios mecánicos) y los 61 restantes recibieron terapia periodontal intensiva (eliminación intensiva de la biopelícula subgingival bajo anestesia y aplicación de minociclina en microesferas).

El grupo de sujetos que recibió la terapia intensiva mostró una incremento de la Dilatación Mediada por Flujo a los 2 y 6 meses postratamiento, la mejoría de la función endotelial resultó estadísticamente significativa en comparación con el grupo que recibió tratamiento periodontal comunitario.

Recientemente se ha evaluado el efecto de la intervención periodontal en personas con periodontitis con presencia de factores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad cardiovascular establecida. Higashi y colaboradores describieron que el tratamiento periodontal produce una mejoría de la función endotelial evaluada por técnicas invasivas (flujo sanguíneo de antebrazo por infusión de acetilcolina) en pacientes con hipertensión arterial, y enfermedad coronaria^(74,75).

Mientras que se desconoce el efecto de la terapia periodontal en la incidencia de eventos cardiovasculares, los datos disponibles sugieren que las terapias periodontales pueden mejorar los indicadores cardiovasculares sustitutos tales como los biomarcadores inflamatorios sanguíneos y la función endotelial. Se esperan en los próximos años más estudios de intervención periodontal que aclaren el beneficio de la terapia periodontal en la reducción de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

La infección y la inflamación parecen estar asociadas a los mecanismos de patogénesis de las enfermedades periodontales y de las enfermedades cardiovasculares. Ensayos con cultivos celulares *In Vitro*, modelos animales de aterosclerosis, estudios de observación y ensayos clínicos en humanos sugieren que las infecciones periodontales generan efectos inflamatorios que favorecen la formación, progresión y ruptura de placas ateromatosas. El tratamiento periodontal puede reducir los biomarcadores inflamatorios séricos predictores de ECV y mejorar las respuestas vasculares. Sin embargo, se desconoce el efecto de la intervención periodontal en la reducción de eventos cardiovasculares.

La enfermedad periodontal por su alta prevalencia a nivel mundial continuara recibiendo mucha atención de la comunidad científica por ser un posible factor de riesgo modificable en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Sin embargo, son necesarios más estudios de observación y ensayos clínicos controlados que aclaren el vínculo entre periodontitis y aterosclerosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazzini A, Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective. *Curr Pharm Des* 2009;15:1142-56.
2. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, Vecchia CL. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009.
3. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001;141:S49-57.
4. Mukamal KJ, Kronmal RA, Tracy RP, Cushman M, Siscovick DS. Traditional and novel risk factors in older adults: cardiovascular risk assessment late in life. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:69-80.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
6. Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005;112:1289-95.
7. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;27:2962-8.
8. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke* 2006;37:1720-4.
9. Reszka E, Jegier B, Wasowicz W, Lelonek M, Banach M, Jaszewski R. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc Pathol* 2008;17:297-302.
10. Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulske-Fox A, Lopatin D. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect* 2006;8:687-93.
11. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Jr., Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e17-8.
12. Botero JE, Contreras A, Parra B. Profiling of inflammatory cytokines produced by gingival fibroblasts after human cytomegalovirus infection. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23:291-8.
13. Botero JE, Parra B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival human cytomegalovirus correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:2303-10.
14. Contreras A, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:15-8.
15. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Endothelial cells' activation and apoptosis induced by a subset of antibodies against human cytomegalovirus: relevance to the pathogenesis of atherosclerosis. *PLoS One* 2007;2:e473.
16. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1405-11.
17. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998;66:5337-43.
18. Dorn BR, Dunn WA, Jr., Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999;67:5792-8.
19. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *J Periodontol* 2005;76:2085-8.
20. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13 Suppl 4:3-10.
21. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtanen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
22. Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999;78:1777-82.
23. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-91.
24. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
25. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1816-22.
26. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-media thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005;183:342-8.
27. Hung HC, Joshupura KJ, Colditz G, Manson JE, Rimm EB, Speizer FE, et al. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. *J Public Health Dent* 2004;64:209-15.
28. Joshupura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004;83:151-5.
29. Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, Demmer RT, et al. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke* 2005;36:561-6.
30. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Jr., Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 2005;111:576-82.
31. Soder PO, Soder B, Nowak J, Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke* 2005;36:1195-200.
32. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004;35:2020-3.

33. Pussinen PJ, Nyyssonen K, Alfthan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:833-8.
34. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-74.
35. Agueda A, Ramon JM, Manau C, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2008;35:16-22.
36. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008;35:385-97.
37. Fardi A, Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. *Int Angiol* 2007;26:197-205.
38. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007;78:2289-302.
39. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:38-53.
40. Ajwani S, Mattila KJ, Tilvis RS, Ainamo A. Periodontal disease and mortality in an aged population. *Spec Care Dentist* 2003;23:125-30.
41. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403-13.
42. Vettore MV. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Evid Based Dent* 2004;5:69.
43. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 2004;75:1046-53.
44. Harding SA, Sarma J, Josephs DH, Cruden NL, Din JN, Twomey PJ, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004;109:1926-9.
45. Conti CR, Mehta JL. Acute myocardial ischemia: role of atherosclerosis, thrombosis, platelet activation, coronary vasospasm, and altered arachidonic acid metabolism. *Circulation* 1987;75:V84-95.
46. Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, Travis J, Andrade-Gordon P, Santulli R, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. *Blood* 2001;97:3790-7.
47. Li X, Iwai T, Nakamura H, Inoue Y, Chen Y, Umeda M, et al. An ultrastructural study of *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation. *Thromb Res* 2008;122:810-9.
48. Nylander M, Lindahl TL, Bengtsson T, Grenegard M. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* sensitizes human blood platelets to epinephrine. *Platelets* 2008;19:352-8.
49. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998;3:151-60.
50. Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. *Streptococcus sanguis*-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998;66:5906-14.
51. Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S, Gerdes VE, Meijers JC, Nieuwland R, et al. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis* 2009;202:605-11.
52. Rajaiah R, Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009;8:388-93.
53. Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:160-7.
54. Ford P, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G. Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:259-67.
55. Argueta JG, Shiota S, Yamaguchi N, Masuhiro Y, Hanazawa S. Induction of *Porphyromonas gingivalis* GroEL signaling via binding to Toll-like receptors 2 and 4. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:245-51.
56. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999;138:S534-6.
57. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, 3rd, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun* 2002;70:257-67.
58. Chou HH, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, Miyamoto T, Gibson FC, 3rd, et al. *Porphyromonas gingivalis* fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. *Infect Immun* 2005;73:5367-78.
59. Yumoto H, Chou HH, Takahashi Y, Davey M, Gibson FC, 3rd, Genco CA. Sensitization of human aortic endothelial cells to lipopolysaccharide via regulation of Toll-like receptor 4 by bacterial fimbria-dependent invasion. *Infect Immun* 2005;73:8050-9.
60. Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 2004;241:95-101.
61. Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog* 2003;35:259-67.
62. Jain A, Batista EL, Jr., Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun* 2003;71:6012-8.
63. Li L, Messas E, Batista EL, Jr., Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861-7.
64. Yan G, You B, Chen SP, Liao JK, Sun J. Tumor necrosis factor- α downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1- α 1. *Circ Res* 2008;103:591-7.
65. Zhao RZ, Chen X, Yao Q, Chen C. TNF- α induces interleukin-8 and endothelin-1 expression in human endothelial cells with different redox pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;327:985-92.
66. Wyble CW, Hynes KL, Kuchibhotla J, Marcus BC, Hallahan D, Gewertz BL. TNF- α and IL-1 upregulate membrane-bound and soluble E-selectin through a common pathway. *J Surg Res* 1997;73:107-12.
67. Rahman A, Kefer J, Bando M, Niles WD, Malik AB. E-selectin expression in human endothelial cells by TNF- α -induced oxidant generation and NF- κ B activation. *Am J Physiol* 1998;275:L533-44.
68. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
69. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-9.
70. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004;39:236-41.
71. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 2006;151:47.
72. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005;149:1050-4.
73. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-20.
74. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008;51:446-53.
75. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009.

CORRESPONDENCIA AUTOR

Adolfo Contreras.
adolfo@yahoo.com

Trabajo recibido el 16/07/2009.
Aprobado para su publicación el 22/07/2009.